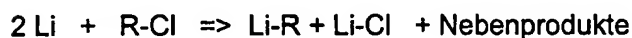


**Verfahren zur Herstellung von Alkylolithiumverbindungen und
Aryllithiumverbindungen durch Reaktionsverfolgung mittels IR-
Spektroskopie**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Alkylolithiumverbindungen
5 und Aryllithiumverbindungen durch Reaktionsverfolgung mittels IR-Spektroskopie.

Alkylolithiumverbindungen und Aryllithiumverbindungen werden hergestellt durch
Reaktion von Lithiummetall mit Alkylhalogeniden, bzw. Arylhalogeniden. Dabei
bildet sich die gewünschte Organolithiumverbindung und das entsprechende
Lithiumhalogenid. Eine detaillierte Beschreibung dieses Verfahrens findet sich in
10 der WO 95/01982.

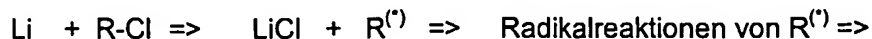
Die Reaktion:



ist stark exotherm ($\Delta H > -300 \text{ kJ/mol}$) und birgt daher bei ungewisser
Reaktionsführung ein hohes Gefahrenpotential in sich. Ebenso kann es zu
15 Folgereaktionen kommen, wie der bekannten Wurtz-Reaktion:



oder zu radikalisch, bzw. radikal-anionisch bedingten Nebenreaktionen, wie z.B.



die zu reduktiver Dehydrohalogenierung oder Konproportionierung führen und so
20 die Reinheit und Ausbeute mindern.

Die Reaktion bedarf daher einer ständigen Reaktionskontrolle.
Reaktionshemmungen und die Bildung von Neben- und Folgeprodukten lassen

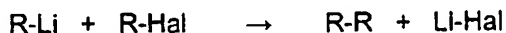
- 2 -

sich nur vermeiden, wenn es gelingt, die Konzentration der Reaktanden zu kennen und die Reaktion unter optimalen Bedingungen zu fahren.

Um eine hohe Reaktionsausbeute bezüglich des eingesetzten Alkyl- bzw. Arylhalogenids zu gewährleisten, setzt man gewöhnlich Lithium im Überschuss ein, was einen Verlust an Wertschöpfung bedeutet, da das Metall teuer durch Hochtemperaturelektrolyse gewonnen wird. Es ist also wünschenswert, den Überschuss soweit als möglich zu reduzieren und die Edukte möglichst stöchiometrisch einzusetzen. Hier läuft man aber Gefahr, dass die Reaktion leicht überfahren wird und überschüssiges Alkyl- bzw. Arylhalogenid in der fertigen Reaktionslösung verbleibt und infolge der dann stattfindenden Wurtz-Reaktion lösliches bzw. sehr feines Lithiumchlorid gebildet wird, das bei der weiteren Verwendung des Produktes stört.

Wegen des heterogenen Reaktionsgeschehens können bei der Synthese folgende Schwierigkeiten auftreten:

- 15 Das Anspringen der Reaktion kann verzögert sein: Die Li-Metalloberfläche ist häufig inertisiert und es kommt zur Reaktionshemmung; akkumulierte Alkyl- bzw. Arylhalogenverbindung kann dann spontan reagieren, wobei die plötzlich frei werdende Reaktionswärme außer Kontrolle geraten kann. (Vgl. WO 96/40692, dort sind diese nachteiligen Phänomene ausführlich beschrieben.)
- 20 Der Reaktionsverlauf kann gestört sein: das sich bei der Reaktion bildende Li-Halogenid überkrustet die zur Reaktion notwendige Li-Metalloberfläche; die Reaktion kann zum Erliegen kommen. Durch Wurtz-Kupplung



(R = Alkylrest oder Arylrest, Hal = Halogenid)

- 3 -

vermindert sich die Ausbeute. Dieses Phänomen tritt verstärkt mit zunehmender sterischer Beanspruchung in der Reihenfolge n-, s-, t-Alkylhalogenid auf. Bei den Arylhalogeniden beobachtet man verstärkt die Bildung von Biphenylen.

Schwierigkeiten bei der Temperaturführung können zu hohen
5 Reaktionstemperaturen führen, bei denen zum einen die ungewünschte Wurtz-Reaktion begünstigt ist, als auch ungewünschte Zersetzungen der Alkyl-Lithiumverbindungen gemäß



auftreten können.

10 Ist die Dosierung des Alkyl-, bzw. Arylhalogenids zu schnell, so akkumuliert es und birgt auf Grund der hohen Reaktionswärme eine zunehmende thermische Gefahr. Ebenso nimmt das Ausmaß an Neben- und Folgeprodukten zu, das bedeutet weniger Produktausbeute und unerwünscht hohe Verunreinigungen.

Ist die Dosierung des Alkyl-, bzw. Arylhalogenids zu langsam, schläft die Reaktion
15 ein und kommt zum Erliegen, es muss neu gestartet werden, mit den oben genannten Gefahren.

Eine nicht exakte Endpunkterkennung der Reaktion führt zu Fehldosierungen des Alkyl-, bzw. Arylhalogenids und damit zu Ausbeuteverlusten und Verunreinigungen im Produkt. Zum einen ist zu vermeiden, dass im
20 Reaktionsraum aktives Lithium zurückbleibt, was zu einer zu geringen Ausbeute bezogen auf Lithium und zu Resten von aktivem Lithium führt, die gefahrvoll zersetzt werden müssen. Zum anderen führt eine Überdosierung von Alkyl-, bzw. Arylhalogenid zu dessen Verbleib in der abfiltrierten Reaktionslösung, was die Nachreaktionszeit verlängert. Dies wiederum führt zu Folgereaktionen wie der
25 Wurtz-Reaktion, die Produktausbeute vermindert sich, und es bildet sich ein besonders feines Lithiumchlorid. Dieses lässt sich als ionogenes Chlorid noch

- 4 -

lange in der Reaktionslösung nachweisen, fällt letztlich in sehr feiner Form aus und führt zu erheblichen Problemen bei der Filtration.

Um der aufgezählten Schwierigkeiten Herr zu werden, ist es wünschenswert, immer die Konzentration des Alkyl-, bzw. Arylhalogenids und die Konzentration
5 der Alkyl-, bzw. Aryllithiumverbindung im Reaktionsgemisch zu kennen, um so Rückschlüsse auf den Reaktionsverlauf ziehen zu können und auch unter Sicherheitsaspekten einen Wärmestau vermeiden zu können.

In der DE 10162332 A1 wird vorgeschlagen, die Reaktion durch Messung der Wärmetönung zu verfolgen. Dies ist allerdings nur eine sehr generelle Methode
10 und birgt viele Fehlergrößen, wie Wärmeübergänge und -Abstrahlung, Druck- und Temperaturschwankungen etc. Weiter wird in der DE 10162332 A1 allgemein vorgeschlagen, den Alkylhalogenidgehalt mittels IR-Spektrometer zu analysieren.

Hardwick (Philip Hardwick, "FT-IR Applications in Alkylolithium Manufacturing", Fine, Specialty & Performance Chemicals, June 2002) schlägt bei der
15 Verdünnung von konzentrierten Alkylolithiumlösungen die Verfolgung mittels Fourier-Transform-IR-Spektroskopie im Nah-IR-Bereich vor. Unter Nah-IR (NIR) wird der Wellenlängenbereich von 0,75 bis 2,5 μm verstanden (Römpf, Chemie-Lexikon). Das von Hardwick beschriebene System sieht vor, den IR-Lichtstrahl mittels Glasfasern zum Probenraum hin und zurück zu leiten, wobei die Messung
20 in Transmission oder Reflexion erfolgen kann. Dabei werden Saphir-Fenster eingesetzt. Von Nachteil dieses Systems ist eine nicht produktspezifische Messung im NIR-Bereich, d.h. die Messung bedarf der Kalibrierung. Auch lässt sich dieses System nicht bei der Verfolgung der Reaktion von Li-Metall mit Alkylhalogeniden einsetzen, da das Li-Metall die Saphir-Fenster angreift und in
25 diesem Wellenlängenbereich keine Unterscheidung der auftretenden Oberschwingungen von Edukt und Produkt möglich ist.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, die Nachteile des Standes der Technik zu überwinden und ein Verfahren aufzuzeigen, bei dem spezifisch die

- 5 -

Konzentrationen des eingesetzten Alkylhalogenids und der erhaltenen Aryllithiumverbindung im Reaktionsgemisch angezeigt werden.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von Alkyl- oder Aryllithiumverbindungen durch Reaktion von Lithiummetall mit Alkyl- oder Arylhalogeniden in einem Lösungsmittel, wobei die Konzentration des Alkyl- oder Arylhalogenids und der Alkyl- oder Aryllithiumverbindung durch In-line-Messung im Reaktor mittels IR-Spektroskopie erfasst wird.

So wird eine optimale Reaktionsführung und Reaktionsausbeute ermöglicht. Durch diese Kenntnis der jeweiligen Konzentration von Edukt und Produkt ist eine sichere Reaktionsführung gegeben.

Die FTIR-Spektroskopie gestattet es, in kurzen Zeitabständen (z.B. 2 Sekunden bis 2 Minuten) die Lösungskonzentrationen von Edukten, Produkten sowie Neben- und Folgeprodukten zu erfassen. Die Empfindlichkeit der Erfassung geht bei geeigneter Anordnung bis hinunter in den Bereich von 0,01 %. Damit ist die IR-Spektroskopie ein geeignetes Mittel zur Verfolgung des Fortganges einer Reaktion in Lösung. Die IR-Absorption ist über das Lambert-Beersche Gesetz mit der Konzentration verknüpft, die Intensität der Absorption dient dabei als Maß, ihr relativer Verlauf kann somit ohne Kalibrierung als halbquantitatives Kriterium zur Beurteilung herangezogen werden. Ein definierter Wellenlängenbereich lässt sich aber auch spezifisch kalibrieren und ermöglicht so eine exakte quantitative Erfassung der Konzentration.

Für die Synthese von Lithiumorganen in der oben beschriebenen Weise lässt sich der Nutzen wie folgt darstellen:

Das feste $\text{Li}_{(s)}$ nimmt im Laufe der Reaktion mit dem Alkyl-/Arylhalogenid (z.B. R-Cl) ab, wobei sich unlösliches $\text{Li-halogenid}_{(s)}$ bildet, das auf der Li -Oberfläche aufwächst, diese bedeckt und der gewünschten Reaktion entzieht.

Für die Reaktionsgeschwindigkeit der Synthese gilt allgemein:

- 6 -

$$RG = - 1/\alpha \cdot d [R-Cl] / dt = k_n [Li-R]^p [Li-Cl]^q [Nebenprodukte]^r / [Li]^s$$

In der Reaktionslösung lassen sich mit Hilfe der IR-Spektroskopie die Konzentrationen an R-Cl und Li-R sowie in gewissen Fällen die der Neben- und Folge-Produkte erfassen. Die unlöslichen Bestandteile $Li_{(s)}$ und $LiCl_{(s)}$ sind nicht
 5 erfassbar, so dass sich obige Gleichung vereinfacht und über den Konzentrationsverlauf von R-Cl und R-Li bewertet werden kann:

$$RG = - 1/\alpha \cdot d [R-Cl] / dt = k_m [Li-R]^p$$

- Der zeitliche Verlauf der Konzentrationsprofile von R-Cl und R-Li kann somit als ein Hilfsmittel zur Beurteilung des Reaktionsgeschehens herangezogen werden.
- 10 Es ist jetzt möglich, die Reaktionsbedingungen zu variieren und ihren Einfluss auf das Reaktionsgeschehen zu beurteilen. Damit wird die IR-Spektroskopie zu einem Werkzeug, das hilft, die optimale Ausbeute an Li-R zu erzielen, die Produktreinheit zu erhöhen und die Bildung an Neben- und Folgeprodukten zu vermindern, so dass eine echte Prozeßoptimierung erfolgen kann.
- 15 Zur Steigerung der Empfindlichkeit der Messanordnung des FTIR-Gerätes empfehlen sich einige Optimierungsmaßnahmen:

- Die Lichtwege sind kurz zu halten und Verluste durch Streulicht zu vermeiden, was durch den Einsatz fokussierender Spiegel erreicht wird. Neuere Entwicklungen gehen dahin, geeignete Lichtleiterkabel zu entwickeln.
- 20 Ebenso ist ein besonders empfindlicher Detektor notwendig, vorzugsweise wird dieser mit flüssigem Stickstoff gekühlt (MCT-Detektor). Neuere Entwicklungen zielen auf den Einsatz von Peltierelementen. Die geforderte Nachweisgrenze für das Alkyl-, bzw. Arylhalogenid liegt im Bereich von 0,1 – 0,01 %

- Es ist ebenfalls bevorzugt, die Messungen unter einem Schutzgas wie Stickstoff
 25 oder Argon durchzuführen. Das IR-Gerät ist unter Ex-Schutz zu betreiben, oder muss z.B. durch eine Schutzwand abgetrennt in einem nicht ex-geschützten Raum örtlich isoliert stehen. Bei Bruch der Optik sorgt ein Sperrventil dafür, dass

- 7 -

die pyrophore Produktsuspension nicht in Kontakt mit der heißen IR Quelle und den elektrischen Bauteilen treten kann. Äußere Einflüsse auf die IR-Quelle und den Laser, wie Temperaturschwankungen, sollen vermieden werden, was durch eine besondere Thermostatisierung erfolgt.

- 5 Ebenso muss der Lichtstrahl und die IR-Quelle vor Feuchtigkeit und CO₂ geschützt werden, was durch Spülen mit Schutzgas wie Argon bzw., Stickstoff erfolgt.

- Es ist ebenfalls erforderlich, einen Spannungsregler und –dämpfer zu verwenden, um einen stabilen Lauf des Gerätes zu gewährleisten und gegen Ausfälle zu
10 schützen.

Die Gerätesteuerung kann über eine SPS erfolgen. Über speziell geschriebene Makros kann das Gerät gesteuert werden und bei Bedarf auf ein anderes Produkt "umgestellt" werden, in welchem die Quantifizierung von Edukt und Produkt hinterlegt sind.

- 15 Über ein Makro kann ein Test durchgeführt werden (Vergleich Master Background mit neu aufgenommenen Background) der anzeigt, ob das System normal arbeitet.

- Über ein speziell eingebautes Fenster im IR-Gerät kann man aufgrund einer LED Anzeige feststellen, ob das Kugelventil wegen eines Flüssigkeitseinbruches oder
20 zu hohem Druck im Arm geschlossen hat.

Die Reinigung des Sensors (Diamantfenster) erfolgt nach jeder Reaktion über ein Tauchrohr mittels eines Sprühstrahls des verwendeten Lösemittels.

- Als IR-Gerät wird hier ein handelsübliches Gerät im IR-Bereich von 600 – 4000 cm⁻¹ verwendet (z.B. ASI/Mettler-Toledo: ReactIR oder MP). Die Identifikation des
25 Alkyl-/Arylhalogenids und der Alkyl/Aryllithiumverbindung erfolgt über eine substanzspezifische oder statistisch erarbeitete Methode (chemometrisch z.B. mit Hilfe der Mettler/ASI-Software ConclIRT) und dient als Basis der quantitativen

- 8 -

Erfassung der Konzentration von Edukt und Produkt, die substanzspezifisch ermittelt wird,

z.B. bandenspezifisch im Fingerprintbereich:

		cm ⁻¹		cm ⁻¹
5	Me-Li =	957, 1056	Me-Cl =	667
	Et-Li =	903, 1077	Et-Cl =	660, 973, 1281
	n-BuLi =	968, 1376	n-BuCl =	660, 729 958, 1243
10	s-Buli =	807, 908, 1057,	s-BuCl =	615, 670, 845 1158, 1329
	i-Buli =	799, 938, 1011, 1158, 1363	i-BuCl =	690, 737, 1262
	t-Buli =	772, 945 1130	t-BuCl =	576, 810, 1158, 1270
15	Hex-Li =	872, 946 1042	Hexyl-Cl =	652, 729, 1463
	Ph-Li =	702	Ph-Cl =	683, 702, 737, 903, 1023, 1085, 1447

Dabei gibt es mehrere Möglichkeiten einer Zuordnung und verschiedene
20 Verfahren zur Auswertung und Quantifizierung, wie z.B.

- Bandenhöhe, Bandenfläche
- Höhe oder Fläche zu Nulllinie
- Höhe oder Fläche zu Basislinie
- Höhe oder Fläche zu einem Basislinienpunkt
- 25 - Höhe oder Fläche zu 2 Basislinienpunkten
- oder über statistische Methoden wie P-Matrix oder PLS (partial least square).

- 9 -

Die Empfindlichkeit des Nachweises einer Komponente kann gesteigert werden, wenn man das Lösemittel dabei subtrahiert und/oder die Veränderungen in einer Spektrenfolge ebenfalls voneinander abzieht.

Die Möglichkeit zur Quantifizierung ergibt sich aus der Anwendung des Lambert-Beer'schen Gesetzes, das den Zusammenhang zwischen dem absorbiertem Licht und Stoffkonzentration beschreibt:

$$\lg I_0 / I = e * c * d = E$$

wonach die Absorption bei einer bestimmten Wellenlänge proportional der Konzentration c und der durchstrahlten Schichtdicke d ist. Die Größe I_0 / I ist das Intensitätsverhältnis vor und nach dem Probendurchgang, der \lg wird Extinktion (Absorption) und e der Extinktionskoeffizient genannt (M. Hesse, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag 1991)

Über die Bestimmung der Konzentration von Edukt und Produkt im Reaktionsgemisch lässt sich die Reaktion hinsichtlich Sicherheit und Umsatz optimal führen. Dies zeigt sich bevorzugt, wenn andere Methoden wie Messung der Temperatur oder Wärmeabfuhr zu ungenau sind oder gänzlich versagen, wie es z.B. bei Reaktionen im Vakuum der Fall ist, wo eine gleichzeitige Abhängigkeit von Druck/Temperatur und Wärmeübertragung schwierig ist. Diese Vakuum-Fahrweise wird aber bevorzugt angewendet, wenn thermische Belastung und unerwünschte Neben- und Folgereaktionen (Wurtz-Reaktion, Zersetzung) vermieden werden sollen.

Der Gegenstand der Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert. Dabei wird zunächst das Prinzip der Reaktionsverfolgung mittels IR am Beispiel der Synthese von *t*-Butyllithium dargestellt. Hier wird qualitativ verdeutlicht, dass zum Erreichen einer maximalen Produktausbeute nur eine bestimmte Menge an *t*-Butylchlorid zudosiert werden darf, in diesem Fall also nicht die übliche Stöchiometrie gemäß:

- 10 -



sondern gemäß



- einzuhalten ist, da das Lithium von LiCl überzogen ist und dann eine weitere
- 5 Durchdringung des voluminösen t-Butylchlorids durch die LiCl-Schale aus sterischen Gründen nicht mehr möglich ist.

Beispiel 1: Herstellung von t-Butyllithium in Pentan bei 20°C, Ermittlung der optimalen Stöchiometrie,

- Im Reaktor wurden 10,5 g Lithium-Pulver (1518 mmol) in 300 ml Pentan bei 20°C
- 10 vorgelegt und mit 10 ml vorgefertigter t-Buli-Lösung aktiviert. Die Dosierung von 70,3 g t-Butylchlorid (759 mmol = 100 mol-%) erfolgte sodann kontinuierlich innerhalb von 144 Minuten.

Abbildung (1) stellt den beobachteten Verlauf dar, mit den IR-Absorptionsbanden für: t-Butylchlorid, t-Butyllithium und 2-Methylpropen als Nebenprodukt:

- 15 Am Reaktionsverlauf ist leicht festzustellen, dass bei 96 Minuten Dosierzeit, entsprechend einer Menge von 66,6 mol-% t-Butylchlorid das Maximum der t-Butyllithiumbildung erreicht ist; bei weiterer Dosierung kommt es zur Nebenreaktion unter Bildung von 2-Methylpropen und zum Abbau bereits gebildeten t-Butyllithiums durch Wurtz-Reaktion. In halbquantitativer Betrachtung
- 20 sinkt der Gehalt an t-Butyllithium von maximal = 66 % bei 108 Minuten um 84 % auf 55 % bei Reaktionsende = 160 Minuten (relativ).

- Isoliert wurde eine Produktausbeute von 263 mmol (35 % Ausbeute). In der Bilanz bedeutet dies, dass bei einer optimalen Dosierung von 66 mol-% t-Butylchlorid eine Ausbeute von 506 mmol t-Butyllithium hätten erzielt werden
- 25 können, diese aber durch die weitere Zugabe von 33 mol-% = 253 mmol t-

Butylchlorid durch Nebenreaktionen wieder auf $505 - 253 = 251$ mmol abgebaut wurde.

Die Erklärung ist trivial: das Lithium ist bei 66,6 mol-% Dosierung mit einer Lithiumchloridschicht umgeben. In der Folge diffundiert das t-Butylchlorid und reagiert unter Konproportionierung zu Butan und 2-Methyl-propen und/oder setzt sich unter Wurtz-Reaktion um. Die Umsetzung von Lithium mit t-Butylchlorid erfolgt somit am günstigsten mit einer Stöchiometrie gemäß:



wobei die Dosiergeschwindigkeit des t-Butylchlorids so zu regulieren ist, dass sich möglichst wenig in der Reaktionslösung anreichert.

Beispiel 2: Herstellung von t-Butyllithium in Cyclohexan bei 40°C, Stöchiometrie: + 83 mol % t-Butylchlorid

Im 500-ml-Doppelmantelreaktor wurden 13,8 g Lithium-Pulver (1984 mmol) in 180 g Cyclohexan vorgelegt, mit 6 g vorgefertigter t-Buli-Lösung aktiviert und auf 40 °C erwärmt. Zudosiert wurde ein Gemisch aus t-Butylchlorid, das 1 % MTBE enthielt.

Abbildung (2) zeigt den Reaktionsverlauf, autoskaliert mit der y-Achse als IR-Absorptionsbande des t-Butylchlorids (nicht quantifiziert, d.h. in Analogie dem Lambert-Beer'schen Gesetz):

Zum Starten der Reaktion wurde jeweils 3 mal 1 ml t-Butylchlorid zudosiert, man erkennt die Akkumulation und den nachfolgenden Abbau unter Bildung von t-Butyllithium.

Die kontinuierliche Zugabe des t-Butylchlorids erfolgte in der Zeit von 1,25 Stunden bis 3,0 Stunden, insgesamt wurden 76,5 g t-Butylchlorid (826 mmol) zudosiert.

- 12 -

Aus dem Verlauf lässt sich leicht erkennen, dass zunächst das t-Butylchlorid akkumuliert, bis auf ein Maximum von 0,0108 absolut bei 1,5 Stunden, um dann abzufallen, bei 1,7 Stunden = 0,0046 absolut. Danach stieg das t-Butylchlorid stetig und mehr oder weniger gleichmäßig an bis zum Dosierende bei 3 Stunden auf 0,010 absolut, während der Nachreaktion fiel es dann wieder ab.

Die entsprechende Kurve, Abbildung (3), mit der y-Achse als IR-Absorptionsbande des t-Butyllithiums ist unten abgebildet:

Zu Beginn der kontinuierlichen Dosierung betrug die IR-Bandenhöhe des t-Butyllithiums bei 1,5 Stunden = 0,0164 absolut. Am Ende der Dosierung betrug die Bandenhöhe bei 3,0 Stunden = 0,208 absolut. Danach stieg sie während der Nachreaktion nochmals etwas an, am Ende bei 4 h liegt sie bei 0,212 absolut.

Der theoretisch berechnete Wert für die Ausbeute an t-Butyllithium liegt bei 22,8 % (826 mmol), analytisch gefunden wurden 12,7 % (410 mmol), entsprechend einer Ausbeute von nur 50 %. Von den optimalen (66,6 mol-% bezogen auf Li =) 660 mmol wurden also nur 62 % erreicht. Aus der vergleichsweise stabilen Endkonzentration des t-Butyllithiums kann nur gefolgert werden, dass es bei den vorgegebenen Reaktionsbedingungen (40 °C in Cyclohexan) bereits zu erheblichen Nebenreaktion, d.h. der Bildung von 2-Methyl-propen und 2-Methylpropan (250 mmol = 30 mol-%), und der Wurtz-Reaktion (166 mmol = 20 mol-%) kommt.

Das Beispiel verdeutlicht, dass es zu einer Steigerung der Ausbeute notwendig ist, die Konzentration an t-Butylchlorid möglichst gering zu halten um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden.

Beispiel 3: Herstellung von n-Butyllithium, Reaktion am Siedepunkt

Im Reaktor wurde eine Dispersion von ca. 250 kg Lithium-Pulver mit einem Gehalt von 1-3 % Natrium in 1400 kg Hexan vorgelegt. Die Dosierung des n-

Butylchlorids erfolgte in 3 Phasen mit variierenden Dosiergeschwindigkeiten für die Startphase, Hauptphase und Endphase:

- Die Gesamtzeit belief sich auf ca. 280 Minuten (4,6 h). Die freigesetzte Reaktionswärme von ca. 335 kJ/mol Butylchlorid diente in der 1. Phase (Anspringphase) zum Erwärmen des Reaktionsgemisches von Raumtemperatur auf Siedepunkttemperatur, während der Phasen 2 und 3 wurde dann die Reaktionswärme über die Siedekühlung abgeführt. Bei einer theoretischen Menge von 1632 kg n-Butylchlorid würde so eine Produktlösung mit einem Gehalt von 44,2 % Butyllithium (bei 100 % Umsetzung) erhalten werden.
- 10 Die Abbildungen (4) und (5) zeigen (autoskaliert) den Reaktionsverlauf mit den quantifizierten Werten für n-Butyllithium und n-Butylchlorid.

In Abbildung (4) ist die y-Achse (in Gew.-%) dem n-Butyllithium zugeordnet:

In Abbildung (5) ist die Abszisse (Gew.-%) dem n-Butylchlorid zugeordnet:

- Man erkennt, dass die Reaktion fast sofort ansprang, sich während der Startphase bis zu 30 Minuten aber ein leichter Gehalt an n-Butylchlorid hielt, der dann auf 0 abfiel um bei ca. 3 Stunden (bei einem Butyllithiumgehalt von ca. 31%) wieder anzusteigen. Die Dosierung des n-Butylchlorids wurde bei einem Gehalt von 0,7 % gestoppt. Der Butyllithiumgehalt belief sich hier auf 41,8 %.
- 15

- Bis zu diesem Zeitpunkt (280 Minuten) wurden 1577 kg n-Butylchlorid dosiert. Die sich daraus ergebende theoretische Konzentration an n-Butyllithium ergibt sich zu 43,3 %, analytisch gefunden wurde ein Gehalt von 42,1 %, entsprechend einer Ausbeute von 97,1 % bezogen auf n-Butylchlorid.
- 20

Beispiel 4 : Herstellung von n-Butyllithium

- Der Reaktor wurde wie oben beschrieben mit der Li-Dispersion gefüllt und in der beschriebenen Weise mit n-Butylchlorid umgesetzt. Abbildung (6) zeigt das autoskalierte IR-Diagramm mit dem Gehalt an n-Butylchlorid als y-Achse:
- 25

- 14 -

Man sieht eine leichte Akkumulation an n-Butylchlorid in der Anfahrphase und wieder eine steigende Zunahme nach 3 Stunden Dosierung (30,7 % n-Butyllithium), die Dosierung wurde nach 4 h 26 Minuten gestoppt, bei einem Gehalt an n-Butylchlorid von 0,92 % und einer dosierten Menge von 1581 kg.

- 5 Abbildung (7) zeigt das entsprechende autoskalierte Diagramm mit der y-Achse als Konzentration von n-Butyllithium.

Man sieht den kontinuierlichen Anstieg von n-Butyllithium bis zum Dosierende bei 4 Stunden und 44 Minuten auf einem Gehalt von 41,0 %, während der Nachreaktion steigt der Butyllithiumgehalt leicht bis auf 41,1 % bei 6 Stunden und
10 20 Minuten.

Die sich berechnete Konzentration beläuft sich in diesem Fall auf 43,4 % n-Butyllithium, analytisch wurde ein Gehalt von 41,1 % gefundenen, entsprechend einer Ausbeute von 94,7 % bezogen auf n-Butylchlorid.

Beispiel 5: Herstellung von s-Butyllithium im Vakuum bei 40 °C und einem
15 **Druck von 290 mbar**

An diesem Beispiel wird demonstriert, dass eine Quantifizierung der IR-Banden nicht zwingend erforderlich ist, sondern - basierend auf der Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes- auch über die Bandenhöhe eine Verfolgung und halbqualitative Bewertung der Reaktion möglich ist.

- 20 Im Reaktor wurde eine Dispersion von 230 kg Lithium und 4 kg Natrium in 1450 kg Hexan bei Raumtemperatur vorgelegt und das Vakuum auf 290 mbar eingestellt. Die Dosierung des s-Butylchlorids erfolgte in der oben genannten Weise, dass zunächst in einer Anfahrphase die Reaktion gestartet wurde. Nach Anspringen der Reaktion erwärmte sich das Reaktionsgemisch durch die
25 freiwerdende Reaktionswärme zum Siedepunkt (40 °C / 290 mbar) und es erfolgte die kontinuierliche Dosierung des s-Butylchlorids. Der Endpunkt der Dosierung wurde experimentell festgelegt auf einen Maximalwert der

- 15 -

Bandenhöhe des s-Butylchlorid mit dem die höchste Ausbeute an s-Butyllithium erzielt wurde.

Abbildung (8) zeigt den IR-Verlauf mit der IR-Bandenhöhe des s-Butylchlorids als y-Achse in autoskalierter Darstellung

- 5 Man erkennt deutlich die Akkumulation an s-Butylchlorid während der Startphase, die nach 1 Stunde und 15 Minuten abgeklungen ist und gefolgt wird von einem nur allmählich ansteigendem Gehalt an s-Butylchlorid, bis die Zugabe bei 5 Stunden und 40 Minuten bei einer Bandenhöhe von 0,00154 gestoppt wird.

- Die Darstellung zeigt deutlich, dass bei Dosierende die Konzentration an s-Butyllithium mit einer IR-Höhe von 0,48 unter der Maximalkonzentration bei 5 h
10 52 Minuten liegt mit einer IR-Höhe von 0,49 , was sich durch eine Nachreaktion erklärt.

Siehe hierzu die entsprechende autoskalierte Darstellung der Reaktion mit der y-Achse als IR-Höhe für s-Butyllithium: Abbildung (9)

- 15 Einer theoretischen berechneten Konzentration von 43,8 % steht hier eine analytisch gefundene Konzentration von 41,8 % gegenüber, entsprechend einer Ausbeute von 95,4 % bezogen auf s-Butylchlorid. .

Beispiel 6: Herstellung von Hexyllithium im Vakuum bei 40 °C und einem Druck von 290 mbar

- 20 Im Reaktor wurde eine Dispersion von 180 kg Lithium und 4 kg Natrium in 1050 kg Hexan bei RT vorgelegt und das Vakuum auf 290 mbar eingestellt, Die Dosierung des n-Hexylchlorids erfolgte in der oben genannten Weise, dass zunächst in einer Anfahrphase die Reaktion gestartet wurde. Nach dem Anspringen der Reaktion erwärmte sich das Reaktionsgemisch durch die
25 freiwerdende Reaktionswärme bis zum Siedepunkt (40 °C / 290 mbar) und es erfolgt die kontinuierliche Dosierung des n-Hexylchlorids. Der Endpunkt wurde

- 16 -

festgelegt auf einen Maximalwert der Bandenhöhe des n-Hexylchlorids, der in diesem Fall bei 1440 kg lag, was einer theoretischen Endkonzentration von 51,1 % entspricht. Gefunden wurde eine Konzentration von 48,8 % entsprechend einer Ausbeute von 95,5 % bezogen auf n-Hexylchlorid. Das entsprechende IR-Diagramm (Abbildung 10) mit Hexyllithium (relativ als Ordinate) zeigt den kontinuierlichen Anstieg der Konzentration bis zum Reaktionsende bei 260 Minuten (Dosierzeit + Nachreaktion).

Das entsprechende IR-Diagramm (Abbildung 11) mit Hexylchlorid (relativ als Ordinate) zeigt die Akkumulation im Reaktionsgemisch ab 150 Minuten bis zum Dosierende bei 235 Minuten (relatives IR-Maximum = 0,00264), danach den schnellen Abfall während der kurzen Nachreaktion bis 260 Minuten

Beispiel 7: Herstellung von Phenyllithium in Dibutylether bei 35°C

14,3 g Lithium-Pulver (2065 mmol) wurden zusammen mit 0,2 g Lithiumhydrid in 200 g Dibutylether mit 0,6 g Biphenyl als Katalysator (4 mmol) in einem Doppelmantelreaktor bei $T(i) = 35\text{ °C}$ vorgelegt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2,4 g Chlorbenzol initiiert. Nach erfolgreichem Anspringen der Reaktion wurden innerhalb von 4 Stunden 96,5 g Chlorbenzol (857 mmol) kontinuierlich zudosiert und 2 Stunden nachreagiert. Es wird eine Probe gezogen, sie zeigte mit einem Gehalt von 3,091 mmol Phenyllithium/g einen Reaktionsumsatz von 98,3 %. Der Reaktionsansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt. Die erneute Probenahme ergab einen Gehalt von 3,037 mmol Phenyllithium/g entsprechend einem Umsatz von 96,6 % bezogen auf Chlorbenzol.

Der Verlauf der IR-Banden für Phenyllithium (relativ als Ordinate) ist in Abbildung 12 festgehalten.

Man sieht das Anspringen der Reaktion und die langsame Nachreaktion nach dem Dosierende bei 4500 Minuten (= Maximum Chlorbenzol).

- 17 -

Im Vergleich dazu zeigt das entsprechende IR-Diagramm mit Chlorbenzol (relativ als Ordinate) den verzögerten Anstieg bei Reaktionsstart und deutlich das langsame Abklingen während der Nachreaktion (Abbildung 13).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Alkyl- und Aryl-lithiumverbindungen durch Reaktion von Lithium-Metall mit Alkyl- oder Arylhalogeniden in einem Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Alkyl-
5 /Aryl-halogenids und der Alkyl/Aryl-lithiumverbindung durch In-line-Messung im Reaktor mittels IR-Spektroskopie erfasst wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein IR-Spektrometer im Wellenzahlenbereich 600 bis 4000 cm^{-1} verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als IR-
10 Sonde eine Absolut-Total-Reflexions-Zelle (ATR-Zelle) mit Diamant-Sensor und hoher Empfindlichkeit eingesetzt wird, wobei die ATR-Zelle direkt in das Reaktionsgemisch eintaucht und eine besondere Abdichtung erfährt, wobei die Messanordnung Ex-geschützt ist und mit einem Inertgas, wie Argon oder Stickstoff, gespült wird.
- 15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die vollständige Messanordnung mit einem Sicherheitsventil ausgestattet ist, um bei mechanischer Beschädigung des Sensors den Austritt pyrophoren Materials zu verhindern.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass
20 zur Sicherung einer stabilen Messwertaufnahme das Gerät thermostatisiert und gegen externe elektrische Schwankungen gesichert wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass aliphatische (wie Methyllithium, Ethyllithium, Propyllithium, Butyllithium mit allen Isomeren, Hexyllithium, Octyllithium) oder aromatische
25 Lithiumalkylverbindungen (wie Phenyllithium, Tollythium, Mesityllithium) gewonnen werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass
als Lösungsmittel aliphatische Kohlenwasserstoffe (wie Pentan, Hexan,
Heptan, Octan) und cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe (wie Cyclopentan,
Cyclohexan oder Methylcyclohexan) oder aromatische Kohlenwasserstoffe
5 (wie Toluol, Xylol oder Mesitylen) oder Ether (wie Diethylether,
Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert-butylether, Tetrahydrofuran, 2-
Methyltetrahydrofuran) oder Mischungen davon eingesetzt werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass
das Verfahren bei Normaldruck oder im Vakuum oder im Überdruckbereich
10 durchgeführt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass
Verfahren bei Temperaturen von – 120 °C bis 100 °C durchgeführt wird.

- 1 / 7 -

Abbildung (1):

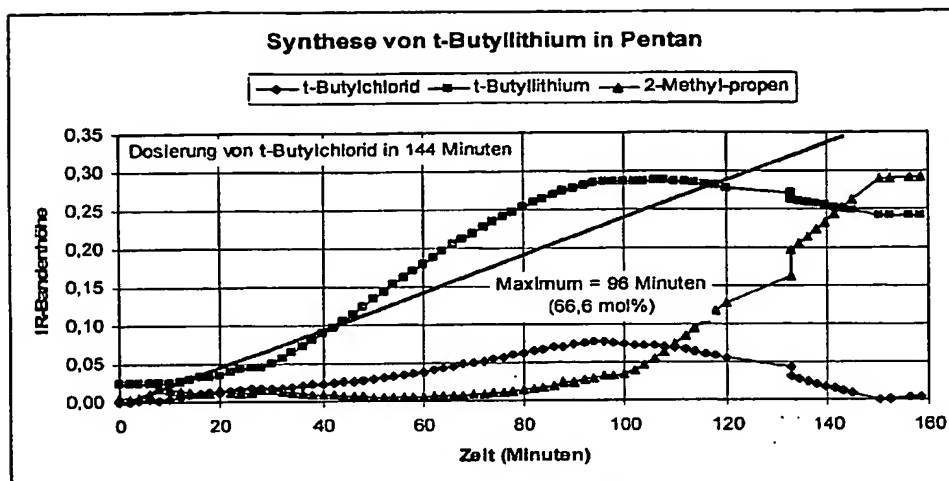
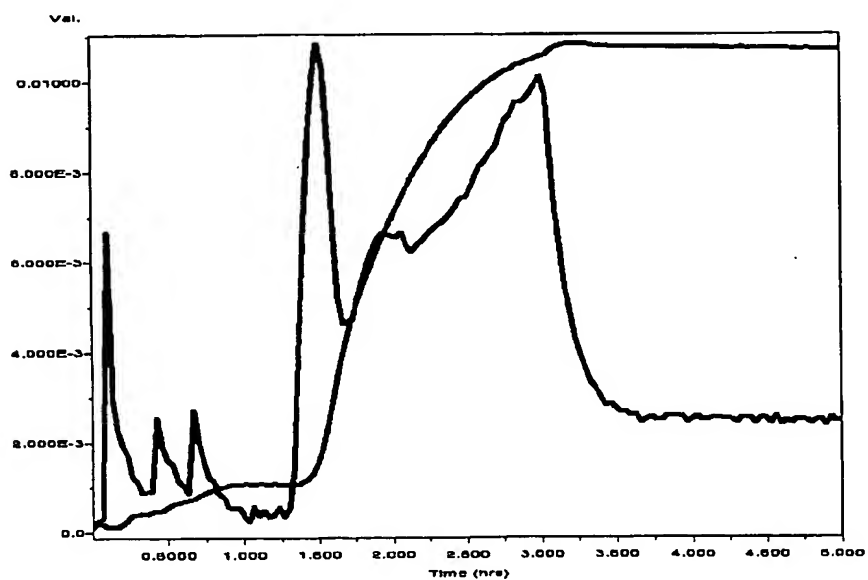
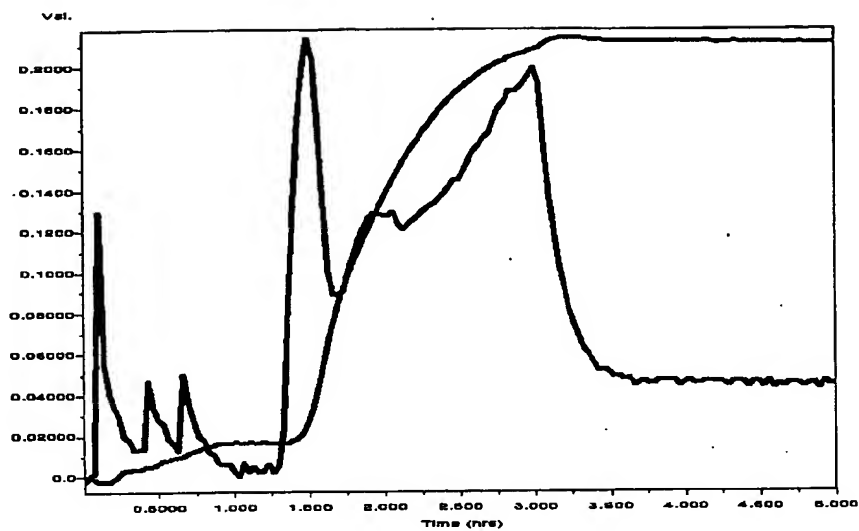
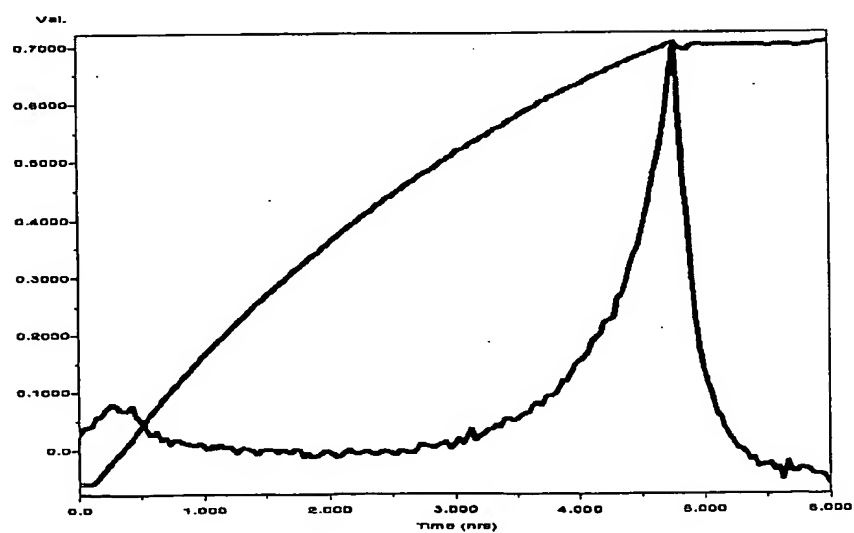


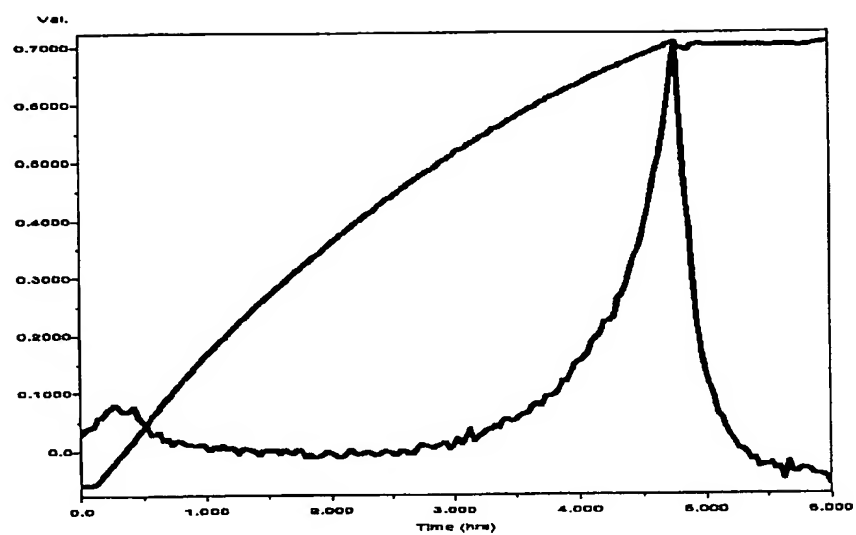
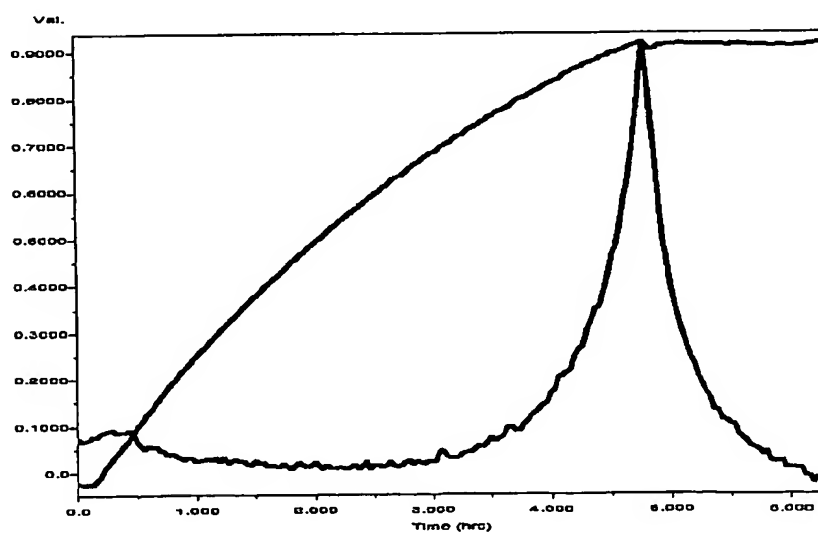
Abbildung (2):



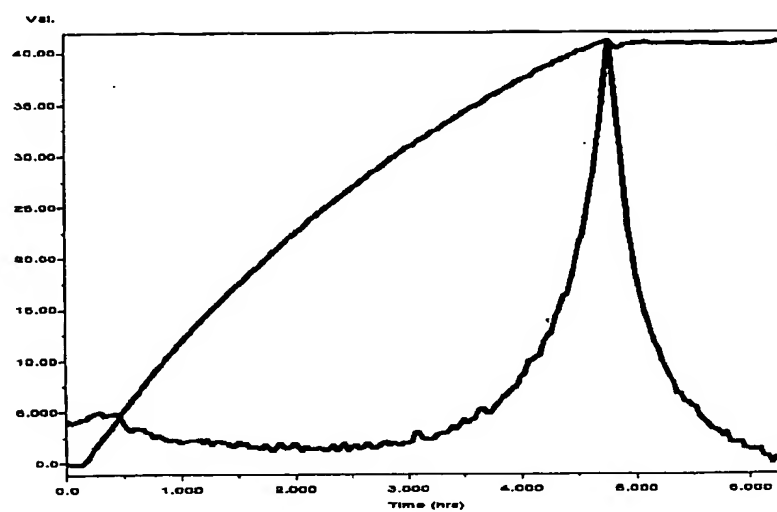
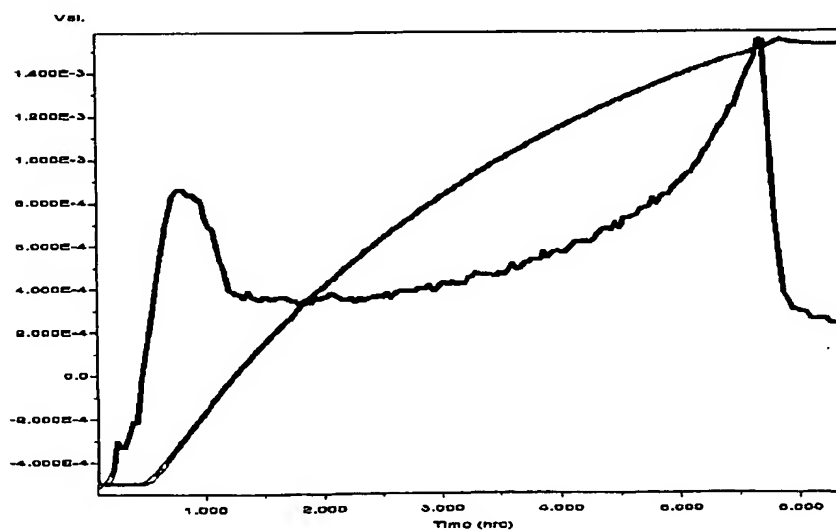
- 2 / 7 -

Abbildung (3):Abbildung (4):

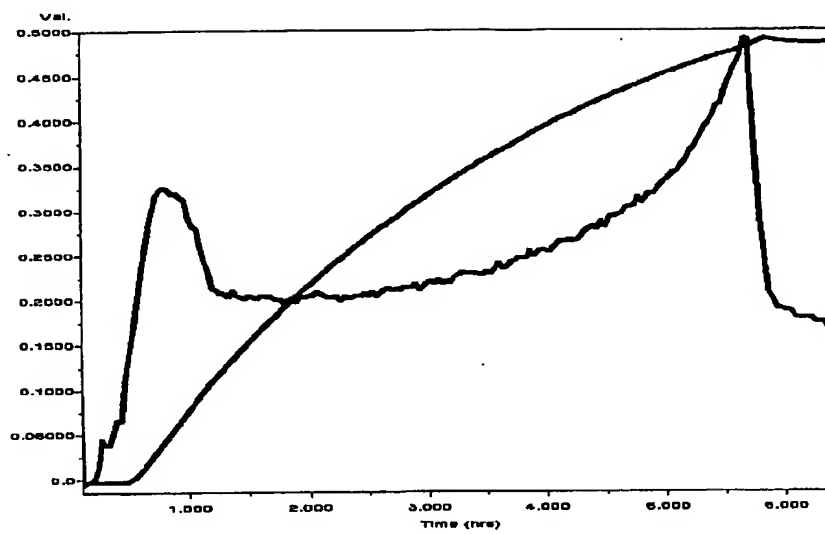
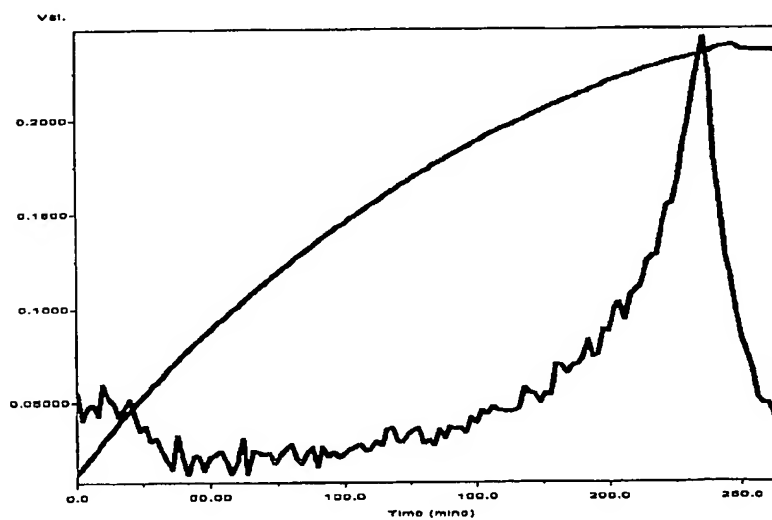
- 3 / 7 -

Abbildung (5):Abbildung (6):

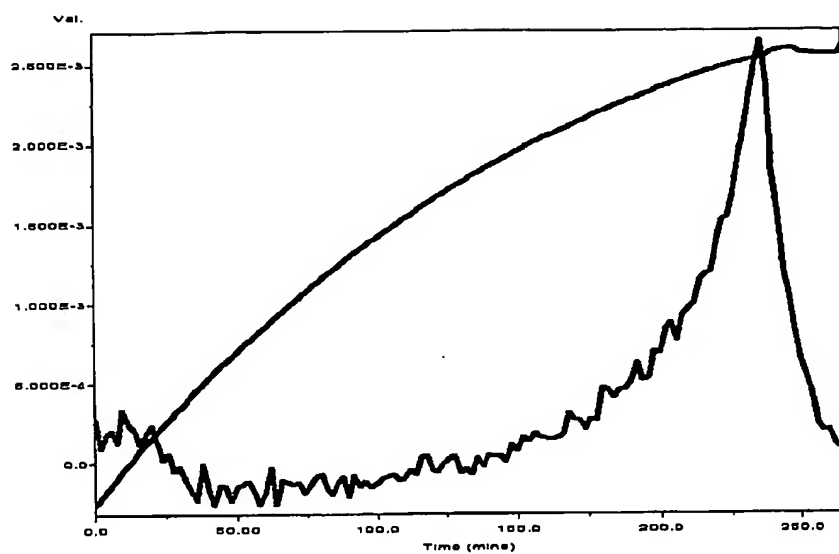
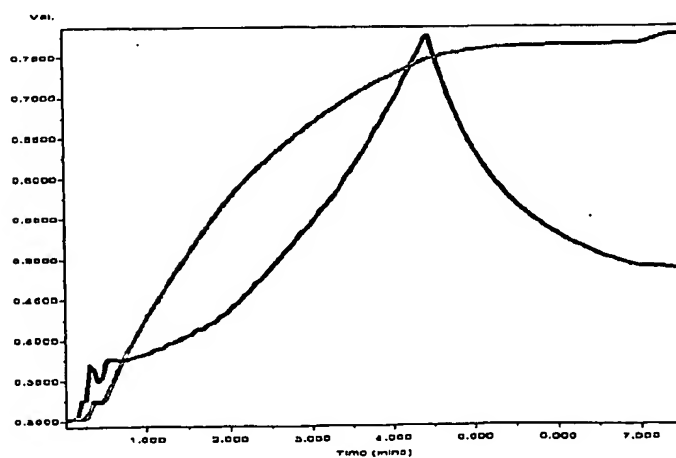
- 4 / 7 -

Abbildung (7):Abbildung (8):

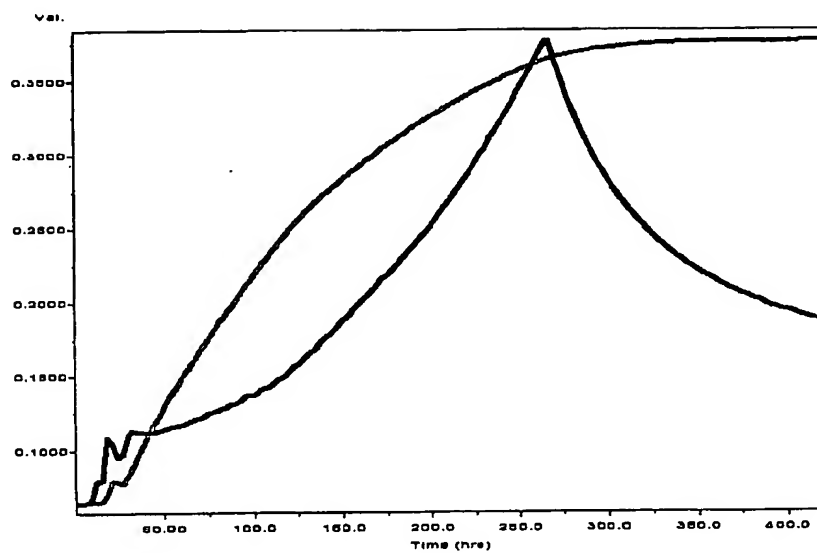
- 5 / 7 -

Abbildung (9):Abbildung (10):

- 6 / 7 -

Abbildung (11):Abbildung (12):

- 7 / 7 -

Abbildung (13):

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/001954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07F1/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 101 62 332 A1 (CHEMETALL GMBH) 3 July 2003 (2003-07-03) column 3, line 7 - column 3, line 13; claim 1; examples 1-4	1,6,7
X	claims 2,3	8
X	claims 4,5	9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 July 2005		Date of mailing of the international search report 10/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Richter, H

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10162332	A1	03-07-2003	AT 295366 T 15-05-2005
		AU 2002358117 A1 30-06-2003	
		DE 50203122 D1 16-06-2005	
		WO 03051891 A1 26-06-2003	
		EP 1463736 A1 06-10-2004	
		US 2005051911 A1 10-03-2005	
<hr/>			

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001954

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07F1/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 101 62 332 A1 (CHEMETALL GMBH) 3. Juli 2003 (2003-07-03) Spalte 3, Zeile 7 - Spalte 3, Zeile 13; Anspruch 1; Beispiele 1-4	1,6,7.
X	Ansprüche 2,3	8
X	Ansprüche 4,5	9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Juli 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Richter, H

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001954

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10162332 A1	03-07-2003	AT 295366 T	15-05-2005
		AU 2002358117 A1	30-06-2003
		DE 50203122 D1	16-06-2005
		WO 03051891 A1	26-06-2003
		EP 1463736 A1	06-10-2004
		US 2005051911 A1	10-03-2005